

**Zur Frage
des Nachweises von Dimethylsulfoxyd
mit der Widmark-Methode**

von
Hans-Jürgen Maus
aus
Lauf/Pegnitz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Frage des Nachweises von Dimethylsulfoxyd mit der Widmark-Methode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans-Jürgen Maus
aus
Lauf/Pegnitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer

Referent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 1968

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Seite

A	Einleitung	1
B	Theoretische Grundlagen	3
	1. Chemische Eigenschaften	3
	2. Komplexverbindungen der Übergangsmetalle mit DMSO	4
	3. Verhalten von DMSO zu Mineralsäuren	5
	4. Reduktion von DMSO	6
	5. Oxydation von DMSO	6
	6. Metaboliten	7
	7. Nachweis von DMSO	7
C	Eigene Versuche	8
	I. Versuchsanordnung	8
	II. Versuche mit DMSO-Lösungen	10
	1. Versuche bei Variation von Temperatur und Oxydationszeit	10
	a) Versuchsprotokolle	11
	b) Versuchsergebnisse	13
	2. Versuche mit fraktionierter Destillation	13
	a) Methodik	13
	b) Versuchsergebnisse	14
	III. Bestimmung der Konstanten k	15
	1. Methodik und Diskussion des Fehlers der Konstanten k	15
	2. Ergebnis	17
D	Diskussion	17
E	Zusammenfassung	21
F	Literaturverzeichnis	22

A Einleitung

Dimethylsulfoxyd (im folgenden DMSO) wurde 1867 von A. SAYTZEFF durch Oxydation von Dimethylsulfid dargestellt. Erst um 1940 kam man auf die Verbindung zurück und benutzte DMSO in der Technik zur Lösung von Polyacrylnitril, als Frostschutzmittel, Extraktionsmittel für Hemizellulosen und Abbeizmittel.

In den Jahren 1960 und 1961 wurden JAKOB und HERSCHLER erstmals auf die therapeutische Wirkung von DMSO in der Humanmedizin aufmerksam. Durch Zufallsbeobachtung stellten sie fest, daß DMSO nach lokaler Applikation auf die Haut diese außerordentlich rasch durchdringt und in den Kreislauf gelangt (nach JOHN, 1965); kennzeichnend dafür war das schnelle Auftreten eines knoblauchartigen Geruches in der Ausatemungsluft. Diese Beobachtung regte zu Tierversuchen an, bei denen weitere unerwartete Eigenschaften des DMSO entdeckt wurden: die Verbindung wirkte analgetisch, antiphlogistisch, bewirkte einen schnellen Rückgang von Weichteilschwellungen und erwies sich als hervorragendes Vehikel für den Transport von vielen chemischen Substanzen einschließlich Medikamenten durch die Haut. HÄUSLER und JAHN (1966) fassen die pharmakologischen Eigenschaften von DMSO kurz zusammen: sie bestehen in Resorptionsverbesserung für einige Pharmaka,

lokaler Analgesie, bakteriostatischer, diuretischer und tranquillisierender Wirkung sowie Steigerung der Wirksamkeit anderer Substanzen (Verstärkung der Blutzuckersenkung nach Insulin).

Über die therapeutischen Eigenschaften liegen inzwischen zahlreiche klinische Prüfungen vor. Die Untersuchungen bezogen sich zunächst auf Patienten, die an Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, an chronischen Leiden, darunter Bursitiden, Arthritiden, Arthrosen, peripheren arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen sowie traumatischen Gelenk- und Muskelverletzungen litten.

Die umfassendsten klinischen Untersuchungen wurden von H. JOHN und G. LAUDAHN (West-Berlin) angestellt. Über Stoffwechsel, Resorption, Verteilung, Schicksal und Ausscheidung von DMSO im tierischen als auch im menschlichen Körper berichten GERHARD und GIBIAN (1965) sowie K. H. KOLB und Mitarbeiter (1965). Nach intravenöser und cutaner Verabreichung von markiertem DMSO an Mensch und Tier erfolgt die Ausscheidung von DMSO im Harn zu 90-95 % als DMSO und zu 5-10 % als Dimethylsulfon sowie in geringem Maße über die Lunge als Dimethylsulfid.

Die intravenöse Applikation von 2 g 50 %igem DMSO ergab beim Menschen bis zum siebten Tag eine Elimination von nahezu 80 % der verabreichten Menge; die Restausscheidung erfolgte bis zum achtzehnten Tag. Bei cutaner Verabrei-

chung von 2 g DMSO war nach fünf Minuten DMSO im Blut nachweisbar; die Konzentration erreichte zwischen der vierten und sechsten Stunde mit 2-3 mg % ein Maximum, das etwa drei Tage unverändert blieb. Es folgte gegenüber den Maximalwerten ein Konzentrationsabfall von 20-40 % bis zum sechsten Tag und von 70 % nach acht Tagen.

Unabhängig von den Untersuchungen durch MALLACH und ETZLER (1965) und HECK (1966) über den Einfluß von DMSO auf den Verlauf von Blutalkoholkurven soll in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen werden, inwieweit DMSO durch das Widmark-Verfahren zur Alkoholbestimmung quantitativ erfaßt werden und unter Umständen Alkoholgehalt in Untersuchungslösungen vortäuschen kann.

B Theoretische Grundlagen

1. Chemische Eigenschaften

DMSO ist eine klare, farblose Flüssigkeit von schwachem Geruch und geringer Flüchtigkeit. Es ist das niedrigste Glied in der Reihe der Alkyl-Sulfoxyde und hat folgende Strukturformel: $(CH_3)_2SO$. Die Substanz ist ein gutes Lösungsmittel für viele organische und anorganische Verbindungen. DMSO ist mit Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln gut mischbar, z. B. Alkohol, Äther

und Dimethylformamid. H. L. SCHLÄFER und W. SCHAFFER-NICHT (1960) beschreiben DMSO als Lösungsmittel für anorganische Verbindungen. Sie machten eine Beobachtung über Solvatgleichgewichte an den Lösungen von wasserfreiem Cr Cl_3 in DMSO, die man durch Aufkochen mit einer Spur Zink erhält. In der Kälte sind die Lösungen grün, in der Wärme erfolgt ein Farbumschlag nach rotviolett. Der Farbwechsel ist reversibel. Vermutlich handelt es sich dabei um eine Solvatationsisomerie, wie sie vom Chrom III-Chlorid in wässriger Lösung bekannt ist.

Auf Zusatz von DMSO wird der Gefrierpunkt von Wasser sehr stark herabgesetzt. In einer 30 %igen DMSO-Lösung liegt der Gefrierpunkt bei -14°C ; steigt die Konzentration auf 40 %, so wird der Gefrierpunkt auf -25°C gesenkt.

Schmelzpunkt	$18,55^\circ \pm 0,02^\circ \text{C}$
Siedepunkt	189°C
Dampfdruck	bei $20^\circ \text{C} = 0,37 \text{ mm Hg}$
Spez. Gewicht	bei $20^\circ \text{C} = 1,100$

Bei 100°C ist DMSO etwas flüchtig, laßt sich aber nicht ohne Zersetzung destillieren (BEILSTEIN).

2. Komplexverbindungen der Übergangsmetalle mit DMSO

(SCHLÄFER und OPITZ - 1961)

Von SCHLÄFER und SCHAFFERNICHT wurde bereits darauf hingewiesen, daß DMSO mit Übergangsmetallen, Halogeniden, Ni-

könnte. Vom Verbindungstyp $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{S} \cdot \text{X}_2$ sind das Chlorid, Bromid und Jodid bekannt. Auffällig ist, daß sich offensichtlich nur solche Mineralsäuren zu festen Addukten mit DMSO verbinden, deren Metallsalze in DMSO sehr gut löslich sind, also die starken einbasischen Säuren: HCl , HBr , HI und HNO_3 . Von starken zweibasischen Säuren wurden bisher keine Niederschläge gewonnen.

4. Reduktion von DMSO

DMSO wird zu Dimethylsulfid reduziert. Als Reduktionsmittel werden Zink, Essigsäure und Schwefelwasserstoff angeführt. Die Reaktion von DMSO mit Schwefelwasserstoff geht sehr schnell vor sich und führt zu Dimethylsulfid, Schwefel und Wasser. Eisen II-Salze werden von DMSO zum Teil in Eisen III-Salze verwandelt (KHARASCH, 1961).

5. Oxydation von DMSO

DMSO wird zu Dimethylsulfon oxydiert; als Oxydationsmittel wirken u. a.: Wasserstoffsuperoxyd, Chromsäure und Kaliumpermanganat. Das von WIDMARK beschriebene Verfahren zur Alkoholbestimmung geht von der Tatsache aus, daß Schwefelsäure infolge ihrer hygroskopischen Eigenschaft sowohl Wasser als auch Alkohol aufzunehmen vermag, wobei Alkohol rascher als Wasser aufgenommen wird. Durch diese Methode wird aus alkoholhaltigem Blut Alkohol quantitativ in eine Kaliumdichromat-Schwefelsäure-Mischung übergeführt. Alkohol wird durch Kaliumdichromat zu Essigsäure oxydiert.

Diese Methode zur Alkoholbestimmung ist nicht spezifisch, da nicht die Essigsäure jodometrisch erfaßt wird, sondern das nicht reduzierte Kaliumdichromat. Bei der Bestimmung von DMSO nach WIDMARK müßte DMSO durch Kaliumdichromat zu Dimethylsulfon oxydiert werden.

6. Metaboliten

Als Metaboliten sind bisher nur Dimethylsulfid (KOLB, 1965) und Dimethylsulfon (GERHARDS, 1965) bekannt. "Bei der Neigung des Schwefelatoms zur Polymerisation wären hingegen auch weitere Metaboliten denkbar. Außerdem soll DMSO unter Entwicklung von Dimethylsulfid offenbar den Aminosäurestoffwechsel beeinflussen. In diesem Falle könnte Dimethylsulfid in den Metabolismus der biogenen Amine eingreifen" (SOMMER-TAUBERGER, 1964, MALLACH, 1965).

7. Nachweis von DMSO

Der chemische Nachweis von DMSO kann durch Oxydation von DMSO zu Dimethylsulfon oder durch Reduktion von DMSO zu Dimethylsulfid erfolgen. Einige dieser Oxydations- und Reduktionsvorgänge von DMSO sind quantitativ und eignen sich zur quantitativen Analyse von DMSO und anderen Sulfoxyden. Nach KHARASCH (1965) werden die Sulfoxyde im Überschuß von Stanno-Chlorid quantitativ reduziert. Das überschüssige Stanno-Chlorid wird mit Eisen-Alaun unter Verwendung von Kalium-Indigo-Trisulfonat als Indikator zurücktitriert. Die Oxydation von DMSO mit Kaliumpersulfat bei einem

pH-Wert von 8 und einer Temperatur von 60-80° C ist quantitativ. Eine direkte, aber sehr genaue Bestimmung von DMSO ist nach KHARASCH die Oxydation von Sulfoxyden zu Sulfonen mit überschüssigem Standard-Kaliumpermanganat. Das gebildete Mangandioxyd wird in einer Standard-Eisensulfat-Lösung gelöst, das überschüssige Eisensulfat durch Titration mit einer Kaliumpermanganat-Lösung bestimmt.

C Eigene Versuche

Die Untersuchungen erfolgten in Anlehnung an die Vorschriften zur Alkoholbestimmung nach WIDMARK, wie sie in den Richtlinien des Bundesgesundheitsamtes (1966) enthalten sind.

I. Versuchsanordnung

Nach Vorbereitung der Widmark-Kölbchen wurden diese mit Hilfe einer graduierten Einstellspritze mit je 1 ccm Bichromat-Schwefelsäure gefüllt. Es wurde eine genau graduierte Einstellspritze benutzt, die ein nahezu automatisches Abfüllen ermöglicht. Um das Bichromat-Schwefelsäuregemisch vor Luftfeuchtigkeit zu schützen, wurde jedes Kölbchen unmittelbar nach dem Einfüllen mit einem Glasstempel verschlossen. Das Abmessen der zu untersuchenden Flüssigkeit erfolgte durch Wägen, unter Verwendung der von WEYRICH angegebenen Aluminiumröpfchen. Beim Einwägen wurde darauf geachtet, schnell und gleichmäßig zu arbeiten,

um Verdampfungs- und Wägefehler möglichst zu vermeiden. Anschließend wurde die Versuchsreihe zur Destillation bei $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ zwei Stunden in den Brutschrank gebracht. Zur Titration wurden die auf Zimmertemperatur abgekühlten Kölbchen vorsichtig geöffnet, die Stempel herausgenommen und dem Kolbeninhalt je 25 ml bidestilliertes Wasser mit einer schnell auslaufenden Vollpipette oder mittels einer vollautomatischen Einfüllpipette zugefügt. Eine Minute vor Beginn der Titration wurde 1 ml einer 5 %igen Jodkalium-Lösung zugesetzt. Nach kurzem Umschwenken wurde die Titration bei jedem Kölbchen in möglichst gleicher Geschwindigkeit vorgenommen. Die Titrationsgeschwindigkeit durfte nicht zu groß sein, damit das Thiosulfat nicht durch die Schwefelsäure zerstört wird, ehe es mit Jod reagieren kann. Die Thiosulfatlösung wurde unter ständigem Schwenken bis zur weingelben Färbung des Kölbcheninhaltes zugefügt; dann mußten drei Tropfen einer 1 %igen Stärke-Lösung aus einer Tropfpipette zugesetzt werden. Es wurde darauf geachtet, einen Überschuß an Stärkelösung wegen der Möglichkeit unerwünschter Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Endtitration erfolgte durch magnetisches Rühren bei nicht zu hoher Titrationsgeschwindigkeit und unter Verwendung einer Bürette mit engem Auslauf, bis die Flüssigkeit von blau nach farblos umschlug, was auf einen Tropfen genau eintreten mußte.

II. Versuche mit DMSO-Lösungen

Bei den folgenden Untersuchungen benutzten wir eine DMSO-Stammlösung bekannter Konzentration, und zwar von 2 g %. Diese DMSO-Lösung wurde jeden zweiten bis dritten Tag frisch mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1:500 angesetzt und in einer lichtgeschützten Flasche im Dunkeln aufbewahrt. Im Laufe der Untersuchungen wurden auch länger gelagerte DMSO-Lösungen bestimmt.

1. Versuche bei Variation von Temperatur und Oxydationszeit

Die Versuche wurden zunächst bei einer Temperatur von 60° C durchgeführt; die Oxydationszeit wurde geändert. Einen Überblick gibt die nachfolgende Tabelle:

T (° C)							
60°	2	3		16			
80°	2	3	4	16			
90°	2	3	4	16	20	23	24
110°		3	4	16	19		24

t (Std.)

Bei den ungefähr 525 Einzelversuchen verwendeten wir zur Kontrolle im ersten Drittel der Versuchsreihe Alkoholtestlösungen von Merck. Nach Beherrschung der Methodik wurden die Untersuchungen auf DMSO ausgedehnt.

Um die Darstellung der Versuchsprotokolle zu vereinfachen, wurden von insgesamt 38 durchgeführten Versuchs-

reihen zu je 15 Einzelversuchen nur der Mittelwert der Differenz Leerwert - Thiosulfatverbrauch = $b-a$ sowie die Variationsbreite der Differenz $b-a$, d. h. niedrigster und höchster Einzelwert der verschiedenen Versuchsreihen, angegeben.

Abkürzungen: $b-a$ = Differenz Leerwert - Thiosulfatverbrauch
der Einzelwerte

MW = Mittelwert der Differenz $b-a$ der einzelnen Versuchsreihen

VB = Variationsbreite der Differenz $b-a$ der einzelnen Versuchsreihen

a) Versuchsprotokolle

Versuchsreihe	Temperatur	Zeit (Std.)	MW	VB
Nr. 1	60° C	2	0,29	0,74
Nr. 2	60° C	3	0,20	0,36
Nr. 3	60° C	16	0,32	0,16
Nr. 4	80° C	2	0,60	0,38
Nr. 5	80° C	3	0,55	0,08
Nr. 6	80° C	3	0,49	0,12
Nr. 7	80° C	3	0,55	0,14
Nr. 8	80° C	3	0,45	0,20
Nr. 9	80° C	3	0,57	0,08
Nr. 10	80° C	3	0,41	0,12
Nr. 11	80° C	3	0,42	0,12
Nr. 12	80° C	3	0,46	0,04
Nr. 13	80° C	3	0,47	0,06

Versuchsreihe	Temperatur	Zeit	MW	VB
Nr. 14	80° C	3	0,44	0,10
Nr. 15	80° C	3	0,45	0,10
Nr. 16	80° C	3	0,50	0,04
Nr. 17	80° C	4	0,54	0,14
Nr. 18	80° C	4	0,44	0,14
Nr. 19	80° C	4	0,52	0,14
Nr. 20	80° C	4	0,36	0,18
Nr. 21	80° C	16	0,49	0,16
Nr. 22	80° C	16	0,47	0,22
Nr. 23	90° C	2	0,53	0,22
Nr. 24	90° C	3	0,48	0,20
Nr. 25	90° C	3	0,61	0,32
Nr. 26	90° C	3	0,69	0,38
Nr. 27	90° C	4	0,54	0,40
Nr. 28	90° C	4	0,41	0,22
Nr. 29	90° C	16	0,71	0,16
Nr. 30	90° C	20	0,65	0,42
Nr. 31	90° C	23	0,23	0,30
Nr. 32	90° C	24	0,38	0,32
Nr. 33	110° C	2	0,45	0,22
Nr. 34	110° C	3	0,50	0,12
Nr. 35	110° C	4	0,55	0,64
Nr. 36	110° C	16	0,50	0,36
Nr. 37	110° C	19	0,28	0,18
Nr. 38	110° C	24	0,46	0,28

b) Versuchsergebnisse

Die Analyse der erhaltenen Titrationswerte führte zu dem Ergebnis, daß bei einer Temperatur von 80°C und einer Oxydationszeit von drei Stunden die Differenz zwischen dem höchsten und niedrigsten Einzeltitrationswert (Variationsbreite) am geringsten war. In der folgenden Tabelle sind Mittelwerte und Variationsbreite von zwölf Versuchsreihen zusammengefaßt:

Temperatur: 80°C

Oxydationszeit: 3 Stunden

Mittelwert	0,41	0,42	0,44	0,45	0,45	0,46
Variationsbreite	0,12	0,12	0,10	0,20	0,10	0,04
Mittelwert	0,47	0,49	0,50	0,55	0,55	0,57
Variationsbreite	0,06	0,12	0,04	0,08	0,14	0,08

Die Mittelwerte der einzelnen Versuchsreihen für die DMSO-Bestimmung streuten von 0,41-0,57 bei einer durchschnittlichen Variationsbreite der einzelnen Mittelwerte von 0,10. Diese große Streuung könnte dadurch bedingt sein, daß die Oxydation bei den bisher geschilderten Versuchen nicht abgeschlossen war. In den folgenden Versuchen sollte diese Frage geklärt werden:

2. Versuche mit fraktionierter Destillation

a) Methodik

DMSO wurde verschieden lange Zeit oxydiert und die verbleibende Reduktionsfähigkeit mit einer frischen Lösung von

Bichromat-Schwefelsäure geprüft. Die DMSO-Lösungen wurden in Widmark-Kölbchen angesetzt und bei 80°C im Brutschrank oxydiert, da bei dieser Temperatur in den vorangegangenen Versuchen die günstigsten Ergebnisse erzielt worden waren. Die Destillation erfolgte bei einer Erstoxydationszeit von einer Stunde, zwei Stunden und drei Stunden. Nach Ablauf dieser ersten Oxydation wurden die Widmark-Stempel mit der zu untersuchenden DMSO-Lösung in vorher mit frischer Kaliumdichromat-Schwefelsäure-Mischung versehene Widmark-Kölbchen gebracht und erneut oxydiert. Nach einer zweiten Oxydationszeit von einer Stunde wurden die Lösungen titriert. Als Maß für die Vollständigkeit der ersten Oxydation wurde die Größe $b-a$ der zweiten Oxydation angegeben, die die Differenz des Thiosulfatverbrauches in ccm zwischen Leerwert und Titrationswert darstellt. Ein Wert von $b-a = 0$ bedeutet, daß bei der zweiten Oxydation keine oxydablen Substanzen mehr vorhanden waren, diese also vollständig bei der ersten Oxydation erfaßt wurden.

b) Versuchsergebnisse

Es ergab sich in insgesamt 41 Versuchen nach einer Erstoxydation von einer Stunde bei 80°C ein $(b-a)$ -Wert (Zweitoxydation) von durchschnittlich 0,28 ccm, wobei 90 % aller Werte zwischen 0,05 und 0,55 ccm lagen; der $(b-a)$ -Wert bei der Erstoxydation betrug in dieser Versuchsreihe 0,32 ccm.

Diese Werte sind vergleichbar hoch, d. h., daß bei der ersten Oxydation wie bei der zweiten Oxydation DMSO umgesetzt wurde, was bedeutet, daß die Erstoxydation nicht vollständig abgelaufen ist, da die Zeit von einer Stunde für eine vollständige Oxydation nicht genügte.

Bei einer Erstoxydationsdauer von zwei Stunden bei 80°C ergab sich in 31 Versuchen ein mittlerer (b-a)-Wert (Zweitoxydation) von 0,03 ccm, wobei 90 % aller Werte zwischen 0,0 und 0,6 ccm lagen; vergleichsweise lag der (b-a)-Wert bei der Erstoxydation bei 0,47. Hieraus kann entnommen werden, daß nach zwei Stunden (Erstoxydation) die Oxydation bereits weitgehend (im Mittel zu über 90 %) abgelaufen war.

Bei einer Erstoxydationsdauer von drei Stunden bei 80°C konnte aus 16 Versuchen abgeleitet werden, daß die Oxydation vollständig abgelaufen war, denn der (b-a)-Wert (Zweitoxydation) war im Mittel 0,00 ccm, alle Werte lagen zwischen 0,00 und 0,02 ccm.

III. Bestimmung der Konstanten k

1. Methodik und Diskussion des Fehlers der Konstanten k

Zur Auswertung der Versuchsergebnisse versuchten wir die von WIDMARK dargestellte Konstante k zu bestimmen. Die von WIDMARK angegebene Gleichung lautet:

$$x = \frac{(b-a) \cdot k}{E};$$

hierbei ist: x die gesuchte Alkoholmenge in Promille
 b der Verbrauch des Leerwertes an Thiosulfat
 a der Verbrauch der Probe an Thiosulfat
 k die Konstante des jeweiligen Alkohols
 E das Gewicht der verwendeten Lösungsmenge =
 Einwaage.

Soll der Faktor k bestimmt werden, so muß x bekannt sein. Aus diesem Grunde wurden bei den Untersuchungen zur Bestimmung des Faktors k wässrige DMSO-Lösungen bekannter Konzentration verwendet und für x direkt der Promillegehalt (2 ‰) dieser Lösung eingesetzt. Bei den Versuchen benutzten wir zur Oxydation eine n/10 Dichromat-Schwefelsäure-Lösung, zum Titrieren eine n/100 Thiosulfat-Lösung. Zur Kontrolle der Untersuchungen wurde der Titer (T) der Thiosulfatlösung bei jeder Versuchsreihe bestimmt und in folgender Weise bei der Berechnung des Faktors k berücksichtigt (WIDMARK, H. J. SCHMIDT):

$$k = \frac{E \cdot x}{(b-a)} \cdot T$$

Der Faktor k wurde aus 115 Versuchen errechnet, die mit einer Oxydationszeit von drei Stunden bei 80° C durchgeführt wurden. Es ergab sich ein mittleres k ($\bar{k}$) von 0,423; 90 % aller k-Werte lagen zwischen 0,33 und 0,53. Unter Annahme einer Gauß'schen Fehlerverteilung errechnet sich aus der Formel

$$S = \sqrt{\frac{\sum (k_i - \bar{k})^2}{n-1}} \quad \text{ein } S = 0,062. \text{ Dieses } S$$

gibt den mittleren Fehler der Einzelmessung an; der mittlere Fehler des Mittelwertes beträgt 0,006 und ist aus der Formel

$\bar{s} = \sqrt{\frac{s}{n}}$ errechnet. Wird für die Genauigkeit einer Bestimmung eine Vertrauensgrenze entsprechend einem 3 Sigma-Wert gefordert, so ergibt sich ein k von $0,423 \pm 0,186$, d. h., k liegt im Bereich zwischen 0,24 und 0,61.

2. Ergebnis

Bei den Versuchen wurde die Beobachtung gemacht, daß unter gleichen Versuchsbedingungen erhaltene Titrationswerte verschiedener Versuchsreihen von Versuchsreihe zu Versuchsreihe, auch bei Konstanzhaltung der Temperatur während der Aufbewahrung der angesetzten Untersuchungs-lösung, starken Schwankungen unterworfen waren. Bei den 9 Versuchsreihen, die zur Bestimmung des Faktors k durchgeführt wurden, ergaben sich mittlere k-Werte von 0,501, 0,498, 0,446, 0,450, 0,420, 0,409, 0,369, 0,355 und 0,355. Eine Erklärung für diese Schwankungen konnte nicht gefunden werden.

D Diskussion

Die Frage, ob durch Anwesenheit von DMSO in Untersuchungsflüssigkeiten eine Beeinflussung der Alkoholanalyse nach dem Widmark-Verfahren eintreten kann, bedarf einer Klärung. Diese Frage wurde bisher in der zugängigen Literatur nicht diskutiert. Sie ist bei Parallelbestimmung von Proben mit

dem ADH-Verfahren und der Widmark-Methode von Bedeutung, weil eine die zulässige Variationsbreite überschreitende Differenz der Werte in forensischen Fällen zu ungerechtfertigten Zweifeln an der Genauigkeit der Untersuchungen führen könnte. Nach den Untersuchungen von K. H. KOLB, G. JANICKE, H. GIBIAN, E. GERHARD u.a. ist bei einmaliger intravenöser Gabe sowie bei cutaner Verabreichung von DMSO mit tagelang erhöhten DMSO-Konzentrationen im peripheren Blut und mit Ausscheidung von unverändertem DMSO im Harn zu rechnen.

Ziel unserer Arbeit war, durch in-vitro-Versuche festzustellen, ob und inwieweit DMSO in wässrigen Lösungen im Widmark-Verfahren erfaßt werden kann. Vorversuche zeigten, daß dies der Fall ist. Bei Einhaltung der von WIDMARK für die Alkoholbestimmung angegebenen Temperatur von 60° C und einer Oxydationszeit von zwei Stunden wurden reproduzierbare Ergebnisse nicht erzielt. Die Werte schwankten um mehrere 100 %. In 525 Einzelversuchen ergab sich eine Abhängigkeit der Analysenergebnisse von Temperatur und Zeitdauer der Oxydation. Bei einer Temperatur von 80° C und einer Oxydationszeit von drei Stunden war die Schwankungsbreite der Einzelwerte im Vergleich zu Versuchen mit Temperaturen von 60° C, 90° C und 110° C sowie mit Oxydationszeiten von zwei, vier, sechzehn und zwanzig Stunden am geringsten.

Versuche einer fraktionierten Destillation führten zu dem

Ergebnis, daß die Destillation und die Umsetzungsgeschwindigkeit von DMSO mit Bichromat-Schwefelsäure im Widmark-Verfahren im Vergleich zu alkoholhaltigen Lösungen verzögert sind. M. NEYMARK (1936) machte bei Versuchen zur Bestimmung des Methanolgehaltes nach dem Widmark-Verfahren ähnliche Beobachtungen. Sie mußte ebenfalls die von WIDMARK angegebene Reaktionszeit verlängern und die Versuchstemperatur erhöhen, um zu genauen Resultaten zu gelangen. Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war, den von WIDMARK angegebenen Faktor k , der zur Berechnung des Prozentgehaltes alkoholhaltiger Lösungen dient, für DMSO zu bestimmen. WIDMARK stellte fest, daß die Konstante k nicht theoretisch berechnet werden kann, sondern durch Versuche mit Lösungen bekannter Konzentration ermittelt werden muß. Unter Anwendung der von WIDMARK (1932) und SCHMIDT (1949) angegebenen Versuchsbedingungen zur Bestimmung des Alkohol- bzw. Methanolgehaltes im Blut, und unter Berücksichtigung der von uns ermittelten Oxydationszeit von drei Stunden sowie einer Temperatur von 80°C bestimmten wir in 115 Analysen den Faktor $k = 0,423$. Die 90 %-Grenzen für diese Messungen sind $0,33 \dots 0,53$. Der mittlere Fehler (s) betrug $0,062$. Der Wert für k lag in einem 3 Sigma-Bereich von $0,24-0,61$.

Die Versuchsergebnisse führten zu dem Ergebnis, daß DMSO mit der Methode zur Bestimmung von Alkohol nach WIDMARK zwar erfaßt werden kann, daß die Methode wegen der großen

Variationsbreite der Analysenwerte aber zu einer genauen quantitativen Bestimmung von DMSO in wässrigen Lösungen nicht geeignet ist.

Aus den Untersuchungsbefunden ist ferner abzuleiten, daß DMSO in die Reihe jener Substanzen gehört, welche einen erhöhten Alkoholgehalt in Untersuchungslösungen vortauschen können, wie dies beim Widmark-Verfahren für Äthyläther, Methylalkohol, Chloroform, Paraldehyd und Amylenhydrat nachgewiesen ist (WIDMARK, ELBEL und SCHLEYER; H. W. SMITH).

Die Frage, warum die Streuung der Analysenwerte bei der Bestimmung von DMSO in wässrigen Lösungen nach WIDMARK so starken Schwankungen unterliegt, kann hier nicht beantwortet werden. HECK (1966) stellte, gestützt auf die Untersuchungen von JAKOB, BISCHEL und HERSCHLER, die 1964 erstmals über Komplexbildungen mit DMSO berichten, die Hypothese auf, daß DMSO mit noch unbekannten Substanzen in Gegenwart von Alkohol Komplexe bildet, die der chemischen Alkoholbestimmung entgehen.

Da bei Verwendung von Kaliumdichromat als Oxydationsmittel ein Mol Dichromat drei Sauerstoffatome abgibt (ULLMANN), wird im Widmark-Verfahren DMSO vermutlich durch Schwefelsäure-Kaliumdichromat-Gemisch zu Dimethylsulfon oxydiert. Die Bildung von Dimethylsulfon durch Einwirkung von Oxydationsmitteln wurde von BEILSTEIN, ULLMANN u. a.

beschrieben. Unsere Untersuchungen mit DMSO in wässrigen Lösungen lassen vermuten, daß bei der Oxydation von DMSO mit Dichromat-Schwefelsäure möglicherweise Komplexe gebildet werden, die der Bestimmung im Widmark-Verfahren entgehen.

E Zusammenfassung

Untersuchungen 2 %iger wässriger Lösungen von DMSO ergaben, daß DMSO in die Reihe jener Substanzen gehört, welche im Widmark-Verfahren erfaßbar sind.

Bei Veränderung der Temperatur (60°C , 80°C , 90°C und 110°C) und der Oxydationszeit (2, 3, 4, 16, 23 und 24 Stunden) wurde die geringste Schwankungsbreite der Ergebnisse bei einer Oxydationszeit von drei Stunden und einer Temperatur von 80°C festgestellt.

Die Umsetzungsgeschwindigkeit von DMSO mit Dichromat-Schwefelsäure im Widmark-Verfahren ist im Vergleich zu alkoholhaltigen Lösungen verzögert.

Der von WIDMARK zur Bestimmung des Prozentgehaltes alkoholhaltiger Lösungen benutzte Faktor k lag bei 0,42, seine 3 Sigma-Grenze zwischen 0,24 und 0,61.

F Literaturverzeichnis

- Beilstein I, 289; E II, 277; E III, 1217
- Elbel, H. und Blutalkohol; S 121
Schleyer, F. Georg-Thieme-Verlag (Stuttgart, 1956)
- Gerhard, E., Stoffwechsel und Stoffwechselwirkungen
Gibian H. u.a. von DMSO;
Arzneimittel-Forsch. 15, 11: 1295
(1965)
- Häusler, G., Untersuchungen zur Pharmakologie von
Jahn, U. DMSO
Arch. internat. Pharmacodyn. therap.
159, 2: 386 (1966)
- Heck, K. Über den Einfluß von DMSO auf den
Verlauf von Blutalkoholkurven beim
Menschen; Inaugural-Dissertation,
Tübingen (1966)
- Jakob, St. W., Dimethylsulfoxyd (DMSO): a new concept
Bischel, M. und in pharmacotherapy;
Herschler, R. J. Current Therap. Res. 6, 134 (1964)
- John, H. Therapeutische Erfahrungen mit DMSO
in der orthopädischen Praxis;
Arzneimittel-Forsch. 15, 11: 1298
(1965)
"Dimethylsulfoxyd-DMSO"; Symposium,
hrsg. v. G. Laudahn und H. J. Schloß-
hauer, E. Blaschker-Verlag (Berlin,
1965)
- Kharasch, N. Organic Sulfur Compounds; Bd. I, S.
174, Pergamon Press (1961)

- Kolb, K. H.;
Jänicke, G. u.a. Das Verhalten von 35-S markiertem
DMSO im menschlichen und tieri-
schen Organismus;
Arzneimittel-Forsch. 15, 11: 1292
(1965)
- Laudahn, G. und
Schloßhauer, H. J. Dimethylsulfoxyd-DMSO-Symposium;
Berlin (1965), E. Blaschker-Verlag
Berlin
- Mallach, H. J. Gemeinsame Wirkung von Äthylalkohol
und Dolicur in: "Dimethylsulfoxyd-
DMSO";
Symposium 1965, hrsg. v. G. Laudahn
und H. J. Schloßhauer, E. Blaschker-
Verlag Berlin (1965)
- Mallach, H. J.;
Etzler, K. Tierexperimentelle Untersuchungen über
die gemeinsame Wirkung von Dimethyl-
sulfoxyd und Äthylalkohol;
Arzneimittel-Forsch. 15, 1305-1308
(1965)
- Neymark, M. Die Verteilung und der Umsatz des
Methanols beim Hund;
Scand. Arch. f. Physiol. 3, 227
(1936)
- Richtlinien des Bun-
desgesundheitsamtes Gutachten des Bundesgesundheitsamtes
zur Frage: Alkohol bei Verkehrs-
straftaten;
Kirschbaumverlag Bad Godesberg (1966)
- Schläfer, H. L.;
Opitz, H. P. Komplexverbindungen der Übergangs-
metalle mit DMSO;
Zeitschr. f. anorgan. u. allgem.
Chemie, 313, 178 (1961)

- Schläfer, H. L.;
Schaffernicht, W. DMSO als Lösungsmittel für anorganische Verbindungen;
Zeitschr. f. Angew. Chemie, 72,
618-626 (1960)
- Schmidt, H. J. Zur Frage des chem. Nachweises
der Methanolvergiftung;
Inaugural-Dissertation, Erlangen,
1949
- Smith, H. W. Methods of Forensic Science;
Volume IV, S. 36,
Interscience Publishers a division
of John Wiley & Sons - New York -
London - Sidney (1965)
- Sommer, S. Toxikologische Untersuchungen mit
DMSO;
Arzneimittel-Forsch. 14, 9: 1050
(1964)
- Ullmann Encyclopädie der technischen Chemie;
Band 13, S. 104
- Widmark, E. M. P. Die theoretischen Grundlagen und die
praktische Verwendbarkeit der ge-
richtlich-medizinischen Alkoholbe-
stimmung;
Urban und Schwarzenberg (Berlin 1932)

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig möchte ich an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen für die Überlassung der Arbeit, die wertvollen Ratschläge und die Übernahme des Referates.

Ebenso danke ich Herrn Dr. G. Reinhardt für die Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 12. August 1941 wurde ich, Hans-Jürgen Maus, als Sohn des Polizeioberwachtmeisters Adam Maus und dessen Ehefrau Rosemarie, geb. Kolb, in Lauf/Pegnitz geboren. Im Frühjahr 1942 fiel mein Vater im Rußlandfeldzug.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Lauf/Pegnitz, und im Herbst des Jahres 1952 trat ich in die Oberrealschule Hersbruck über.

Nach bestandener Reifeprüfung im Sommer 1961 schrieb ich mich für das Wintersemester 1961/62 an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg in Erlangen ein. Anschließend an das Physikum war ich ein Semester (Wintersemester 1965/66) an der Medizinischen Fakultät der Universität Innsbruck immatrikuliert.

Am 19. 7. 1968 legte ich das Medizinische Staatsexamen an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ab.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 2 29 90
